

論文審査の要旨

| | | | | |
|---------|-------|---------|-------|-----------|
| 報 告 番 号 | 総 研 第 | 558 号 | 学位申請者 | 清 永 夏 絵 |
| 審 査 委 員 | 主 査 | 垣 花 泰 之 | 学 位 | 博 士 (医 学) |
| | 副 査 | 井 上 博 雅 | 副 査 | 奥 野 浩 行 |
| | 副 査 | 橋 口 照 人 | 副 査 | 榎 田 英 樹 |

EFFECTS OF LANDIOLOL IN LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY IN RATS AND IN VITRO

(Lipopolysaccharide 誘発性急性腎障害モデルラットと in vitro 実験におけるランジオロールの効果)

敗血症性急性腎障害は死亡率の高い病態であるが、これまでに明らかな腎保護作用を示した薬剤は認められていない。ミトコンドリア機能を中心とした細胞代謝の変化がその病態において重要な役割を果たし、活性酸素 (Reactive Oxygen Species: ROS) はミトコンドリア機能障害の原因の一つとされている。近年、 $\beta 1$ 受容体遮断薬の敗血症に対する有効性の報告が散見され臨床応用への可能性が期待されている。今回の研究は、Landiolol ($\beta 1$ 受容体遮断薬) の敗血症性急性腎障害に対する改善効果を検討し、さらにその機序として、炎症性サイトカイン・酸化ストレス・ミトコンドリア機能への影響を検証することを目的とした。

In vivo 実験では、Lipopolysaccharide (LPS) を静注した急性腎障害モデルラットに Landiolol 持続静脈投与を行い、6 時間の経過で腎障害が改善するかを調べた。その結果、Landiolol 投与により、Cre 値と乳酸値の上昇が有意に抑制され、腎組織では尿細管壊死像を認めなかった。また Landiolol により心拍数は低下したが血圧は維持された。その一方で、炎症性サイトカインと DNA 酸化損傷マーカーの値は改善しなかった。In vitro 実験は、HEK293 細胞 (Human Embryonic Kidney cells) を用いた。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 をそれぞれ細胞に添加して細胞代謝測定機器 (フラックスアナライザー-XFp) で、ミトストレス試験 (ミトコンドリア呼吸の測定) を行った。その結果、TNF- α はミトコンドリア呼吸を増加させたが ATP 産生を増加させなかった。次に、HEK293 細胞に TNF- α 、Landiolol を添加してミトストレス試験、解糖ストレス試験 (解糖系の測定) を行い、さらに細胞内の ROS を測定した。その結果、Landiolol は TNF- α によるミトコンドリア呼吸増加を抑制した。また TNF- α は解糖系を亢進させ Landiolol はそれを抑制した。さらに TNF- α は細胞内 ROS を増加させ、Landiolol はそれを抑制した。

これらの結果をまとめると、明らかにされた知見は以下の 4 点となる。

1. Landiolol は LPS 誘発性急性腎障害モデルラットの腎機能障害を改善した。
2. Landiolol は LPS 誘発性急性腎障害モデルラットの炎症性サイトカインと酸化ストレス増加を改善しなかった。
3. HEK293 細胞において TNF- α はミトコンドリア呼吸を増加させたが ATP 産生は増加しなかった。
4. Landiolol は TNF- α によるミトコンドリア呼吸増加、ROS 産生増加、解糖系亢進を抑制した。

本研究では、Landiolol は TNF- α によるミトコンドリア呼吸増加と ROS 産生を抑制することで細胞保護効果を発揮し、それは腎保護効果のメカニズムの一つである可能性が考えられた。Landiolol は LPS 誘発性急性腎障害の治療法の一つとなり得る可能性が示唆され大変興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。